



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 50 415 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 35/70**

②① Aktenzeichen: 101 50 415.2  
②② Anmeldetag: 11. 10. 2001  
②③ Offenlegungstag: 15. 5. 2003

**DE 101 50 415 A 1**

- ⑦① **Anmelder:**  
Ceballos-Baumann, Andres O., PD Dr.med., 80469 München, DE; Heckmann, Marc, PD Dr.med., 81825 München, DE
- ⑦④ **Vertreter:**  
Dehmel & Bettenhausen, Patentanwälte, 80469 München
- ⑦② **Erfinder:**  
gleich Anmelder
- ⑤⑥ **Entgegenhaltungen:**  
Tan EK, Jankovic J.: Psychogenic hemifacial spasm. In: J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001 Summer, 13 (3): 380-384. Abstract PMID: 11514645 [PubMed-indexed for MEDLINE];  
Tucha O et al.: Quality of life in patients with blepharospasm. In: Acta Neurol Scand 2001 Jan. 103 (1): 49-52. Abstract PMID: 11153888 [PubMed-

indexed for MEDLINE];  
Liu CY et al.: Emotional symptoms are secondary to the voice disorder in patients with spasmodic dysphonia. In: Gen Hosp Psychiatry 1998 Jul, 20(4): 22-259. Abstr. PMID:9719906 [PubMed-indexed for MEDLINE];  
Murry T., Cannito MP, Woodson GE: Spasmodic dysphonia. Emotional status and botulinum toxin treatment. In: Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 Mar, 120 (3): 310-316. Abstract PMID: 8123241 [PubMed-indexed for MEDLINE];  
Jahanshahi M, Marsden CD: Psychological functioning before and after treatment of torticollis with botulinum toxin. In: J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992 Mar, 55 (3): 229-231;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ **Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie von Depressionen**
- ⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Botulinumtoxin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von depressiven Störungen und verwandten affektiven Störungen.

**DE 101 50 415 A 1**

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Botulinumtoxin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie depressiver und verwandter affektiver Störungen.

[0002] Depressive und verwandte affektive Störungen (im folgenden meist kurz Depression genannt) gehören den großen Volkskrankheiten. Derzeit sind schätzungsweise 5% der Bevölkerung in Deutschland an einer behandlungsbedürftigen Depression erkrankt. Depressionen führen zunehmend zu Arbeitsunfähigkeit und Arbeitsausfällen. Allein im Jahr 1993 wurden beispielsweise in Deutschland 11 Millionen Ausfalltage durch depressive Erkrankungen registriert. 1995 wurde 18.629 Frühberentungen aufgrund depressiver Erkrankungen bewilligt.

[0003] Depressionen gehen mit hohem Leidensdruck einher. Nicht nur vom subjektiven Erleben her, sondern auch objektiv gesehen ist die Depression eine schwere, oft lebensbedrohliche Erkrankung. Hier ist die Gefahr der Suizidversuche und der Suizide zu nennen. In Deutschland nehmen sich pro Jahr ca. 12.000 Menschen das Leben, wobei wegen der Dunkelziffer die tatsächliche Zahl der Suizide sicherlich erheblich höher liegt. Die Zahl der Suizide übersteigt demnach deutlich die der jährlichen Verkehrstoten. In der Altersgruppe der 15-35jährigen steht der Suizid nach Unfällen sogar an zweiter Stelle aller Todesursachen. Auch unabhängig von der Suizidalität kann z. B. bei älteren Menschen die Depression durch Rückzugsneigung ins Bett, durch Appetitlosigkeit, zu geringe Flüssigkeitsaufnahme sehr rasch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Auch ist sehr gut belegt, dass der Verlauf vieler anderer Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus oder der Zustand nach Herzinfarkt äußerst negativ beeinflusst wird, wenn gleichzeitig eine unbehandelte Depression vorliegt.

[0004] Depressive Störungen sind sowohl durch körperliche Veränderungen als auch Veränderungen des Verhaltens und Erlebens gekennzeichnet. Gefühle der Hoffnungslosigkeit dominieren: Hilflosigkeit, innere Leere, Schuld und Angst, Verzweiflung und Trauer, aber auch die Unfähigkeit, überhaupt noch Gefühle empfinden zu können. Negative Denkmuster herrschen vor. Depressiv Erkrankte entwickeln in vielen Fällen eine pessimistische Einstellung gegenüber sich selbst, den eigenen Fähigkeiten, dem eigenen Aussehen und der Zukunft, verbunden mit starker Grübelneigung. Permanente Selbstkritik, Konzentrationsprobleme und Suizidgedanken sind häufig. Manche Patienten entwickeln auch Wahnvorstellungen, z. B. die Überzeugung unheilbar erkrankt zu sein, oder sich und die Familie finanziell ruiniert zu haben. Die Betroffenen sind nur schwer davon zu überzeugen, dass sie eine Krankheitsepisode durchleben.

[0005] Ein sowohl international als auch in Deutschland gebräuchliches Diagnosesystem ist die sogenannte ICD 10 (International Classification of Disorders) und die Diagnostic Statistical Manual IV der American Psychiatric Association. Dabei werden systematisch in Abhängigkeit von Anzahl, Dauer und Schwere des Auftretens der Symptome verschiedene Arten der depressiven Erkrankungen unterschieden, so zum Beispiel die depressive Episode. Die meisten Menschen, die an einer Depression erkranken, erleiden in ihrem Leben mehr als eine depressive Episode. Derartige Episoden dauern unter Umständen Wochen, manchmal auch Monate, insbesondere dann, wenn die Patienten nicht konsequent behandelt werden. Manche Patienten leiden an einer meist leichter ausgeprägten, aber dafür chronisch verlaufenden Form der Depression, genannt Dysthymie. Depressive Episoden im Rahmen unipolarer und bipolarer affektiver Störungen sowie Dysthymie gehören zu den wichtigsten

## Depressions-Diagnosen.

[0006] Ist die Depression einmal ausgebrochen, zieht sie den ganzen Körper des Erkrankten in Mitleidenschaft. Es kommt zu hormonellen Veränderungen, so werden z. B. vermehrt Stresshormone ausgeschüttet, der Muskeltonus erhöht sich, der Schlaf-Wach-Rhythmus ist gestört, ebenso der Appetit und die Sexualität. Schlaflosigkeit mit Früherwachen, Appetitstörung mit Gewichtsverlust, Libidoverlust, schnelle Ermüdung und multiple körperliche Beschwerden gehören zu den vielfältigen körperlichen Begleiterscheinungen einer depressiven Störung. Das Verhalten kann sich in unterschiedlichen Maße verändern. Die Patienten vermeiden soziale Kontakte, stellen Hobbys ein, können ihre Arbeit nicht mehr bewältigen und ziehen sich ins Bett zurück. Einige Patienten laufen rastlos, verzweifelt und wie getrieben hin und her (agitierte Depression). Die Mimik und Gestik verändert sich.

[0007] Eine Depression hat selten eine einzige Ursache. Meist führt ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren zur Erkrankung. Die Depression kann sowohl von der körperlichen, biologischen Seite her als auch von der psychischen und psychosozialen Seite her erklärt und behandelt werden. Die früher verbreitete Ansicht, dass Depressionen entweder körperlich bedingt seien (endogene Depressionen) oder eher psychogen bzw. psychoreaktiv (neurotische Depression), hat die Wissenschaft inzwischen revidiert. Folgende Faktoren spielen für die Entstehung einer Depression eine Rolle: Veranlagung, Persönlichkeitsfaktoren, psychosoziale Belastungsfaktoren, körperliche Erkrankungen. Als biologische Ursache werden veränderte Funktionsabläufe im Gehirn, z. B. bedingt durch veränderte Funktion der Botenstoffe zwischen den Nervenzellen, diskutiert.

[0008] Die wichtigsten Säulen der Behandlung sind die Pharmakotherapie (Medikamentenbehandlung) mit Antidepressiva und die Psychotherapie. Aber auch psychotherapeutische Verfahren wie z. B. die kognitive Verhaltenstherapie haben ihren festen Platz bei der Behandlung der Depression. Wenn möglich, werden beide Therapieformen kombiniert.

[0009] Bei mittelschweren und schweren Depressionen wird eine Behandlung mit Antidepressiva als dringend geboten angesehen. Diese Medikamente bewirken bei der Mehrheit der Patienten innerhalb von zwei bis sechs Wochen ein Abklingen der depressiven Symptome, wie zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen belegen. Die Antidepressiva beeinflussen den Stoffwechsel im Gehirn. Sie fördern die Signalübertragung zwischen den Nervenzellen durch die Botenstoffe Serotonin und Noradrenalin. Diesen Wirkmechanismus haben die verschiedenen Klassen von Antidepressiva gemein. Am häufigsten verordnet werden die so genannten trizyklischen Antidepressiva (TZA) und die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI).

[0010] Klingen unter der Behandlung mit Antidepressiva die depressiven Symptome ab, sollten die Medikamente nicht abgesetzt werden, da sonst die Depression sehr wahrscheinlich wiederkehrt. Es empfiehlt sich, die Behandlung zunächst für vier bis sechs Monate fortzuführen. Nach diesem Zeitraum wird entschieden, ob eine längerfristige rückfallverhütende Behandlung angebracht ist. Derartige Maßnahmen können bei vielen Patienten über Jahre hinweg das Wiederauftreten depressiver Episoden verhindern. Antidepressiva unterscheiden sich in dieser Hinsicht nicht von vielen anderen Medikamenten, z. B. Bluthochdruck- oder Herzmedikamenten, die der Patient ebenfalls oft jahrelang einnehmen muss.

[0011] Die zur Zeit verwendeten Therapeutika weisen zahlreiche Nebenwirkungen auf, z. B. Herz- und Kreislaufstörungen; trockene Schleimhäute mit Durstgefühl, Trok-

kenheit von Mund-, Nasen- und Rachenschleimhaut und gelegentlichen Blutungen; Schweißausbrüche; Sehstörungen vor allem durch Verschwommensehen (Randunschärfe); Zittern; Magen-Darm-Störungen; Störungen bei der Blasenentleerung; Appetit- und Gewichtszunahme; Sexuelle Störungen; Endokrine Störungen, z. B. Milchfluß und Zyklusstörungen bei der Frau sowie Brustbildung beim Mann, Unterfunktion der Schilddrüse, gelegentlich mit Ausbildung eines Kropfes, Leberstörungen; Hauterscheinungen in jeglicher Form mit und ohne Juckreiz; Veränderungen des Blutbildes; Thrombosen (Blutpfropfbildung) und Embolien (Loslösung dieses Blutpfropfes); Epileptische Anfälle und/oder Verwirrtheit.

[0012] Auch Johanniskrautpräparate, die zur Behandlung von Depression eingesetzt werden, wirken auf die gleichen Botenstoffe im Gehirn. Johanniskrautpräparate eignen sich jedoch nur zur Behandlung leichter Depressionen. Ihre Dosierung gestaltet sich außerdem schwierig, da die Extrakte von Johanniskraut eine Vielzahl chemischer Substanzen enthalten und nicht genau bekannt ist, welcher dieser Inhaltsstoffe für den antidepressiven Effekt verantwortlich ist. Nur wenige der angebotenen Präparate dürften eine ausreichende Dosis an wirksamen Substanzen enthalten, so dass die große Gefahr besteht, keine ausreichende Wirkung zu erzielen.

[0013] Die Aufgabe der Erfindung besteht daher in der Bereitstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Depression.

[0014] Die Aufgabe wird durch den in den Patentansprüchen definierten Gegenstand gelöst.

[0015] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Botulinumtoxin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Therapie depressiver und verwandter affektiver Störungen.

[0016] Ein weiterer Aspekt betrifft die Verwendung von Botulinumtoxin zu allgemeinen Verbesserung der emotionalen Verfassung und Verstärkung positiver Grundemotionen wie z. B. das Empfinden von Freude.

[0017] Botulinumtoxin in allen bislang veröffentlichten Darreichungsformen, Serotypen, Komplexformen, Verdünnungen sowie Derivaten und Fragmenten hiervon eignet sich als Behandlung depressiver und verwandter affektiver Störungen, vorzugsweise dann, wenn diese mit Mimikveränderungen eintreten. Eingeschlossen sind hierbei auch Angststörungen, wie zum Beispiel die soziale Phobie. Die lokale muskelrelaxierende Wirkung von Botulinumtoxin bedingt durch eine vorübergehende Denervierung der injizierten Muskulatur, insbesondere der Stirnteile der mimischen Muskulatur, aber auch anderer Muskulatur, lindert ein Symptom der depressiven Störungen, die umschriebene Zunahme im Muskeltonus.

[0018] Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung befasst sich mit der Veränderung der Mimik und ihrer Faltenbildung, die bei depressiven Störungen von besonderer Bedeutung ist. Schon Darwin wies auf den Zusammenhang zwischen Mimik und Gefühlsregungen hin. Er beschrieb, dass bei Depression der innere Anteil der Augenbrauen nach oben gezogen wird, die Augenlider leicht fallen und die Haut in Lidrandnähe und an dem Augenaußenrand Falten aufweist. In der psychiatrischen Literatur des vorletzten Jahrhunderts wurde der Begriff des Omega Melancholium als Hinweis für das Vorliegen einer Melancholie (heute Depression) geprägt, das eine charakteristische Falte in der Form eines Omegas zwischen den Brauen bezeichnet. Im Volksmund wird von Sorgenfalten gesprochen. In den letzten dreißig Jahren wurde das Phänomen der Faltenbildung um die Brauen (Korrugator-Muskelregion) bei depressiven Störungen erneut von der psychiatrisch-psychosomatisch-

psychologischen Forschung aufgegriffen. Es konnte gezeigt werden, dass Korrugator-Falten mit depressiven Störungen, insbesondere mit Agitiertheit korrelieren. Das Auftreten derartiger Falten wurde mit einer günstigen Prognose einer Depression in Zusammenhang gebracht.

[0019] Übertragen auf die hier vorliegende Erfindung wird davon ausgegangen, dass die Unterbrechung eines körperlichen Symptoms depressiver Störungen, in diesem Fall umschriebene Erhöhungen des Muskeltonus einen positiven Rückkopplungseffekt auf die depressive Symptomatik hat. Die lokale Applikation von Botulinum-Toxin (BTX) im Bereich der Gesichts-, Kopf und Halsregion in der Form von subkutanen bzw. intramuskulären Injektionen bei depressiv bedingten umschriebenen Zunahmen des Muskeltonus kann daher als Antidepressivum beschrieben werden.

[0020] Die vorliegende Erfindung beschreibt eine neue Methode zur Behandlung depressiver und verwandter affektiver Störungen. Eingeschlossen sind hierbei auch Angststörungen, wie zum Beispiel die soziale Phobie. Diese Behandlung soll über eine lokale muskelrelaxierende Wirkung durch eine vorübergehende Denervierung behandelter Muskulatur, insbesondere der mimischen Muskulatur, depressive und verwandte affektive Störungen lindern können und im günstigsten Falle die Symptomatik zu einer rascheren Heilung der depressiven Störung führen. Bevorzugt ist die Applikation von Botulinumtoxin (BTX) im Bereich der Gesichts-, Kopf und Halsregion als Antidepressivum. Die vorliegende Erfindung betrifft die alleinige Verabreichung von Botulinumtoxin, insbesondere bei leichter depressiver Symptomatik, aber auch die adjuvante Therapie in Kombination mit anderen Therapeutika für depressive und verwandter affektiver Störungen sowie die eigenständige bzw. adjuvante, Rezidivprophylaxe depressiver Symptomatik.

[0021] Botulinumtoxine sind eine Gruppe von hochpotenten Bakteriengiften, die durch Clostridium botulinum unter Luftabschluss erzeugt werden. Der Subtyp Botulinumtoxin-A ist seit 1989 in den USA und seit 1991 bzw. 1993 in Deutschland als medikamentöser Wirkstoff für die Behandlung ausgewählter neuromuskulärer Erkrankungen zugelassen. In Deutschland ist Botulinumtoxin-A unter dem Handelsnamen Botox® (Vertrieb durch Fa. Merz, Frankfurt; Herstellung: Allergan, Irvine Ca., USA) und dem Handelsnamen Dysport® (Vertrieb durch Fa. Ispen-pharma, Ettlingen) erhältlich. Seit 2001 ist ein weiteres Präparat mit dem Namen NeuroBloc® (Fa. Elan, München) erhältlich, welches den Subtyp Botulinumtoxin-B enthält. Die Pharmakologie, pharmazeutische Herstellung sowie zahlreiche klinische Anwendungen von Botulinumtoxin sind in der Fachliteratur ausführlich dargestellt (vgl. Munchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. BMJ 2000; 320: 161-5 und Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 249-59.). Die klinische Wirkung der Botulinumtoxine beruht auf einer Blockade der Acetylcholin-Freisetzung. Damit können alle Nervenendigungen die Acetylcholin als Botenstoffe benutzen blockiert werden.

[0022] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann Botulinumtoxin in einzelne Muskeln, insbesondere im Kopf und Halsbereich, aber auch in jeder anderen Körperregion injiziert werden und dort eine Muskelentspannung bzw. Lähmung (Paralyse) bewirken. Diese ist zeitlich begrenzt und bildet sich in der Regel innerhalb von etwa 3 bis 9 Monaten wieder zurück. Für eine längerfristige Behandlung sind daher typischerweise Wiederholungsbehandlungen erforderlich.

[0023] Bei einer kleinen Gruppe von Behandelten (< 10%) ist nach mehrfacher Wiederholung der Behandlung ein Wirkungsverfall beobachtet worden, das heißt es kam

selbst bei hohen Dosierungen nicht zu der erwarteten Muskellähmung. Dieser Wirkungsverfall wird einer körperspezifischen Reaktion wie z. B. der Ausbildung von botulinumtoxinspezifischen Antikörpern zugeschrieben. Insbesondere bei Patienten mit langjähriger Therapiedauer, relativ hohen Dosierungen, Beimengung von Trägerproteinen und hoher Behandlungshäufigkeit wurde dieser Wirkungsverfall beobachtet. Aus diesem Grund ist es empfehlenswert die vorgenannten Risikofaktoren zu minimieren.

[0024] Botulinumtoxin wurde unter anderem ausserhalb der bislang zugelassenen Indikationen auch zur Behandlung von Gesichtsfalten eingesetzt. Hierbei wurden einzelne Mimik-Muskeln, wie z. B. die muscoli corrugatores mit Botulinumtoxin injiziert, so dass die Stirn nicht mehr gerunzelt werden konnte und die darüberliegende Haut geglättet wurde. In Kanada wurde kürzlich (2001) für das Präparat BOTOX® für die Indikation "Stirnfaltenbehandlung" eine Lizenz erteilt.

[0025] Bevorzugt wird Botulinumtoxin mittels intramuskulärer Injektion in die ausgewählten mimischen Muskeln eingebracht. Dies kann beispielsweise durch Verwendung einer Spritze mit feinen Injektionsnadeln bzw. Kanülen (z. B. 30 Gauge) erfolgen oder durch ein beliebiges anderes Injektionsverfahren (z. B. Hochdruck bzw. nadellose Injektion). Die Injektionspunkte werden individuell an den anatomischen Gegebenheiten (genaue Lage und Verlauf des betreffenden Muskels) des zu Behandelnden angepasst. Für die Injektion in den M. corrugator kann sie z. B. oberhalb des Orbitarandes in einer gedachten senkrechten Linie über dem Augeninnenwinkel erfolgen. Weitere Beispiele sind der M. procerus, M. depressor supercilii, M. orbicularis oculi, M. depressor anguli oris, Plathysma. Prinzipiell kann jeder Muskel, dessen Anspannung bei Depression erhöht ist, als Zielmuskel gewählt werden.

[0026] Auch andere Applikationsformen wie das Auftragen von Botulinumtoxin in einer geeigneten Zubereitung (z. B. Gel, Creme, Salbe, Spray) mit oder ohne Zusätzen von Stoffen, die die Penetration in die Haut fördern, sind geeignet, sofern eine transkutane Aufnahme des Wirkstoffes gewährleistet ist.

[0027] Vorzugsweise wird eine gebrauchsfertige Injektionslösung von Botulinumtoxin hergestellt. Diese kann z. B. durch Auflösen einer Packungseinheit des Präparates Botox® oder des Präparates Dysport® in steriler physiologischer Kochsalzlösung (z. B. 1–10 ml oder frei zu bestimmendes Volumen) zubereitet werden. Oder es wird das bereits in gelöster Form vorliegende Präparat Neurobloc® verwendet und auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt. Oder es werden beliebige Subtypen von Botulinumtoxinen (z. B. A, B, C, D, E, F, G) bzw. Derivate, Bruchstücke oder in irgendeiner Art veränderte Formen von diesen Botulinumtoxinen verwendet. Oder es werden Kombinationen mehrerer Botulinumtoxin-Subtypen oder Kombinationen mit anderen Stoffen bzw. Hilfsstoffen verwendet, die zu einer der o. g. Applikationsarten geeignet sind. Die Wirkstoffkonzentration der Lösung (bestimmt in Mauseinheiten pro ml) kann den individuellen Erfordernissen und Erfahrungen entsprechend frei gewählt werden.

[0028] Im Gesichtsbereich werden zur Faltenkorrektur derzeit üblicherweise Dosen zwischen 15–250 E. Dysport® oder 5–100 E. Botox® verwendet. Zur Behandlung depressiver Zustände oder negativer emotionaler Empfindungen können ähnliche, aber auch höhere oder niedrigere Dosen sowie andere Präparate wie z. B. Neurobloc® bzw. MYO-BLOC oder noch nicht im Handel befindliche Wirkstoffe, die Botulinumtoxin in irgendeiner Form oder dessen Derivate enthalten, verwendet werden. Botulinumtoxin kann ferner mit anderen Antidepressiva und/oder anderen Wirkstof-

fen mit muskelentspannender Wirkung oder einer Kombinationen dieser Wirkstoffe kombiniert und verabreicht werden.

[0029] So können beispielsweise bei der Injektion von BOTOX® in die Mm. corrugatores 1–20 Mauseinheiten oder ein beliebige individuell zu bestimmende Dosis appliziert werden. Auch die Aufteilung der Dosis auf mehrere Injektionspunkte innerhalb eines Muskels ist möglich. Auch jede Form der unterstützenden Vor- oder Nachbehandlung, z. B. durch Auftragen einer analgetischen Creme, Kühlung, oder die Verwendung von Hilfsmitteln zur Optimierung der Behandlungsprozedur (z. B. Elektromyographie) ist möglich. [0030] Die folgenden Beispiele dienen nur der Erläuterung und beschränken in keiner Weise den Umfang der Erfindung.

#### Beispiel 1

[0031] Eine 42 Jährige Frau mit einer Dysthymie (leichter ausgeprägte, chronisch verlaufende Form der Depression) begab sich in regelmäßige Psychotherapie, zeitweise unter begleitender Einnahme von Antidepressiva. Die vertikalen Falten zwischen den Brauen wurden mit lokalen Injektionen von Botulinumtoxin (Dysport 5 × 10 Einheiten) intramuskulär im Bereich der Mm. corrugatores und des M. procerus im Stirnbereich behandelt. Eine Woche danach wurde die Patientin auf Ihren entspannten Gesichtsausdruck angesprochen. Eine anhaltende Besserung der depressiven Symptomatik wurde anschließend ersichtlich. Die Patientin konnte ohne Antidepressiva leben, im weiteren Verlauf benötigte sie keine Psychotherapie mehr.

#### Beispiel 2

[0032] Eine 31-jährige Patientin fühlte sich 5 Jahre nach einem Autounfall ängstlich, grüblerisch und kontaktarm, obwohl sie "früher" immer ein lebensfroher Mensch gewesen sei. Ihre Freunde sprachen sie gelegentlich darauf an, was sie denn bekümmere, worauf sie keine Antwort geben konnte. Eigentlich fehlte ihr nichts. Sie unterzog sich einer Stirnfaltenbehandlung mit einer Dosis von 25 Einheiten BOTOX und berichtete bereits zwei Wochen später, dass sich nicht nur ihre Stirn zufriedenstellend geglättet hätte, sondern sie eine sehr positive Wendung in ihrem Leben bemerkte. Sie habe wieder ihr früheres heiteres "ich" gefunden, fühlte sich positiv und endlich wieder wohl in ihrer Haut.

#### Patentansprüche

1. Verwendung von Botulinumtoxin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Therapie von Depressionen und verwandter affektiver Störungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei Botulinumtoxin ausgewählt ist aus Botulinumtoxin Typ A, B, C, D, E, F, G oder deren Derivaten oder einer Kombinationen von Botulinumtoxin Typ A, B, C, D, E, F, G oder deren Derivaten.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei Botulinumtoxin in Kombination mit anderen Antidepressiva, Muskelrelaxanzien oder anderen Therapieverfahren verwendet wird.
4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die anderen Therapieverfahren Psychotherapie, Verhaltenstherapie oder Lichttherapie sind.